

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/26630 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 9/14, Yoshiaki [JP/JP]; 〒502-0858 岐阜県岐阜市鷺山下土居185 Gifu (JP).
9/48, 47/26, 47/10, A61J 3/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07089 (74) 代理人: 生田哲郎, 外 (IKUTA, Tetsuo et al.); 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前3丁目7番5号 青山MSビル7階 生田・名越法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2000 年 10 月 12 日 (12.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/289031 1999 年 10 月 12 日 (12.10.1999) JP
特願2000/183469 2000 年 6 月 19 日 (19.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28番8号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大熊盛之 (OHKUMA, Moriyuki) [JP/JP]. 松元恵子 (MATSUMOTO, Keiko) [JP/JP]. 奥田乙茂 (OKUDA, Otomo) [JP/JP]. 加藤保富 (KATO, Yasutomi) [JP/JP]; 〒426-0054 静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 総合研究所内 Shizuoka (JP). 川島嘉明 (KAWASHIMA, Masaki) [JP/JP].
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POWDERY INHALATIONAL PREPARATIONS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 粉末吸入用製剤及びその製造方法

(57) Abstract: It is desired to provide powdery inhalational preparations having little adhesion/aggregation properties in storage and excellent inhalational properties of the active ingredient. Powdery inhalational preparations wherein at least the active ingredient adheres to the surface of carrier grains comprising erythritol and/or trehalose. Powdery inhalational preparations wherein at least S-36496 and/or pralmorelin dihydrochloride adhere to the surface of carrier grains. Powdery inhalational preparations wherein at least the active ingredient and a surface modifying agent adhere to the surface of carrier grains. These powdery inhalational preparations are applicable to capsules to be used by using an inhalation device. In addition to the achievement of the above object, powdery inhalational preparations having an improved taste and relieved unpleasantness in the oral cavity or throat at the inhalation and a process for conveniently producing the same without resort to any troublesome steps are provided.

[続葉有]



(57) 要約:

保管時の付着凝集性が小さく薬効成分の吸入性が良好な粉末吸入用製剤を提供することを目的としたもので、エリスリトール及び／又はトレハロースからなる担体粒子の表面に、少なくとも薬効成分が付着された粉末吸入用製剤である。また、担体粒子の表面に、少なくともS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩が付着された粉末吸入用製剤である。また、担体粒子の表面に、少なくとも薬効成分と表面改質剤とが付着された粉末吸入用製剤である。また、それらの製造法である。前記粉末吸入用製剤は、吸入デバイスで使用するためのカプセル製剤に応用できる。また、前記の目的達成の他、吸入時の味覚や口腔内や喉の不快感が改善された粉末吸入用製剤が得られ、繁雑な工程を経ることなく簡易に調製できる製造法が得られる。

明 細 書

粉末吸入用製剤及びその製造方法

5 技術分野

本発明は粉末吸入用カプセル製剤に関する。さらに詳しくは、担体粒子表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着された粉末吸入用製剤、及びその製造方法、並びに前記粉末吸入用製剤がカプセル中に充填された吸入デバイスで使用するためのカプセル製剤に関する。

10

背景技術

吸入剤は、気管、気管支、細気管支、肺胞などの主に下気道へ薬効成分を投与することを目的として、口腔あるいは鼻腔から薬物を吸入させる製剤である。

15

吸入剤は、喘息、気管支炎、肺気腫等の胸部疾患に対する局所投与製剤として実用化されており、また生理活性ペプチド類、蛋白質等を肺胞から全身血流に移行させる投与手段としても近年注目を集めている。一般的に吸入剤は薬効成分を直接肺に投与するため即効的であり、また、経口投与剤より薬効成分の投与量が少なくて済む。その結果、副

20

作用の軽減などのメリットが大きい。

吸入剤には、吸入液を吸入する吸入液剤、噴霧式エアゾールによるエアゾール吸入製剤、粉末状の薬剤を吸入する粉末吸入剤があるが、フロン噴射剤による環境問題がある等のため、近年では粉末吸入剤が優先的に開発される傾向がある。

25

粉末吸入剤に用いられる粉末製剤（以下、粉末吸入用製剤という。）

の最も好ましい形態は、担体粒子に微細化した薬効成分が付着された製剤である。

- 粉末吸入用製剤で重要なことは吸入性であり、特に、担体と薬物粒子がよく分離し、しかも、吸入時に使用する粉末分散装置に微細化した
- 5 粒子が付着残留せず、薬物粒子が気相中で均一に分散することが必要である。

- 薬効成分の調製、粉砕には現在、凍結乾燥法（特開平6-100464号公報）、噴霧乾燥法を使用した溶媒法（特開平11-79985号公報）及び晶析法（特開平8-291073号公報）が知られているが、溶媒の使用は環境への問題があり、また、薬効成分が溶媒に不安定な場合溶媒
- 10 の使用は不可能となるので、溶媒を使用しない製造方法が望まれている。

- また、粉末吸入用製剤が適当な吸入デバイスから、気道内に投与されると、担体粒子は口腔、咽頭あるいは喉頭に沈着するが、薬効成分
- 15 微粒子のみは気管、気管支等の下気道にまで到達し、沈着する。しかし、苦みを伴う薬効成分の場合は、口腔内や喉で感じる苦みが大きな苦痛となる。特に、小児や高齢者の使用も多く、これら小児や高齢者にとって粉末吸入用製剤は必ずしも好まれる剤型とはいいい難く、味の改善が望まれている。苦みを軽減するため薬効成分の苦みマスキングを施すことも考
- 20 えられるが、微細化された薬効成分の場合、そのマスキングが極めて困難である。

- また、粉末吸入用製剤は、薬効成分及び担体粒子が微細であるため、粒子同士が付着凝集することを防止するために、一般的に帯電防止剤が必要不可欠となっている。特表平8-500109号公報には、脂肪酸エステル類が帯電防止剤として有効であることが記載されているが、液状で
- 25

あるため、薬効成分を混合する前に一度担体粒子を乾燥させる工程が必要であり、これを乾式製造法に使用することは困難である。一方、特表平10-502647号公報では、帯電防止剤を使用せず、担体粒子の粒径を調整して付着性のない粉末吸入製剤を製造する方法を報告しているが、その粒子径は $200\mu\text{m}$ 以上と大きい。また、粉末吸入製剤の製造を乾式で製造する方法が、特表平9-507049号公報にあるが、ふるい分けにより、担体粒子表面から微粉末を一旦除去する工程が必要であり、また、担体粒子の粉碎をボールミルで行っている。

従って、本発明の目的は、保管時の付着凝集性が小さく、薬効成分の細気管支等の下気道への到達率を高め、粉末分散装置への吸入時の付着量を減じ、かつ気相中で分散性が良好で、吸入性が良好な、担体に薬効成分が付着されたタイプの、粉末吸入用製剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、吸入時の味覚や口腔内や喉の不快感が改善された、前記粉末吸入用製剤を提供することにある。

さらに、本発明の他の目的は、繁雑な工程を経ることなく、簡易に前記粉末吸入用製剤を調製する製造法を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着されてなる粉末吸入用製剤の、担体及びそれに付着される薬効成分等の物質のそれぞれを工夫し、特に苦みの強い薬効成分を用いた場合でもなお味の改善が図られる粉末吸入用製剤の開発を図るべく、医薬品等で使用実績のある各種の甘味成分を担体粒子とすることに着目することにより上記課

題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。また、前記粉末吸入用製剤を、溶媒を使うことのない乾式法で製造することにより、上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着されてなる粉末吸入用製剤であって、担体粒子がエリスリトール及び／又はトレハロースであることを特徴とする粉末吸入用製剤である。

また、本発明は、担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなることを特徴とする粉末吸入用製剤であり、この粉末吸入用製剤において、担体粒子は、エリスリトール、トレハロース及びラクトースからなる群より選ばれた1種又は2種以上であることができる。

これらにより、保管時の付着凝集性が小さく、優れた分散状態を有する粉末吸入用製剤が得られる。また、吸入時の粉末分散装置への薬物粒子付着量を減じ、かつ気相中で分散性が良好で、薬効成分の細気管支等の下気道への到達率が高い、担体に薬効成分が付着されたタイプの粉末吸入用製剤が得られる。しかも、本発明のエリスリトール、トレハロースを用いた粉末吸入用製剤は、苦みの強い薬効成分でも味覚や、口腔内や喉での不快感を改善し、吸入服用が容易であることから、患者、特に小児や高齢者にとって服用容易であり、病気の治療、予防に好適に用いることができる。

また、本発明は、担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤において、担体粒子はエリスリトールであり、微細化した表面改質剤はラクトース及び／又はトレハロースであることができる。

さらに、前記担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤において、担体粒子はトレハロースであり、微細化した表面改質剤はラクトース及び／又はトレハロースであることができる。

- 5 さらに、前記担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤において、担体粒子はラクトースであり、微細化した表面改質剤はラクトース及び／又はトレハロースであることができる。

- 10 これらにより、前記本発明の効果を特に効果的に発揮することができる。

- 15 また、本発明の粉末吸入用製剤は、薬効成分としてS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩を用いることが特に有効であり、担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着されてなる粉末吸入用製剤の、微細化した薬効成分として用いることができる。さらに、前記した
15 いずれの粉末吸入用製剤中の微細化した薬効成分として用いることも可能である。

これらの薬効成分を用いることにより、特に粉末吸入用製剤としての機能を有効に発揮し、前記本発明の効果を充分に発揮することができる。

- 20 なお、本発明の粉末吸入用製剤において、担体粒子の粒子径は平均粒子径で30～150 μm 、微細化した薬効成分の粒子径は平均粒子径で1～6 μm であることが好ましい。また、本発明の粉末吸入用製剤において、微細化した表面改質剤の粒子径は平均粒子径で3 μm 以下であることが好ましい。

- 25 これらの粒子径をもった物質を用いることにより、前記本発明の効果をさらに効果的に発揮することができる。

また、本発明の粉末吸入用製剤において、担体粒子の含有量は粉末吸入用製剤全量中79.9～99質量%で、微細化した薬効成分の含有量は粉末吸入用製剤全量中0.01～20質量%であることが本発明の効果を十分に発揮する上で好ましい。

- 5 また、本発明の粉末吸入用製剤において、微細化した表面改質剤の含有量は粉末吸入用製剤全量中0.1～2質量%であることが本発明の効果を十分に発揮する上で好ましい。

- 10 また、本発明の粉末吸入用製剤において、カプセル充填可能な流動性を有するものであることが本発明の効果を十分に発揮する上で好ましい。

- 15 また、本発明は、微細化した薬効成分と担体粒子と、場合によっては微細化した表面改質剤とを添加し、混合し、次いで乾式コーティングすることを特徴とする粉末吸入用製剤の製造法である。なお、前記微細化した薬効成分と、微細化した表面改質剤を、乾式粉碎機を用いて製造することが好ましい。この乾式粉碎機は、ジェットミルであることが好ましい。

- 20 また、本発明の粉末吸入用製剤の製造法において、粉碎、混合及びコーティングの全ての工程を、溶媒を一切使用することなく乾式で行うことが好ましい。

- 25 これらの製造法によれば、従来の製造方法では必須であった湿式粉碎、噴霧乾燥、凍結乾燥等の方法や液状帯電防止剤等を用いることなく、粉碎した薬効成分を、場合によっては微細化した表面改質剤とともに担体粒子に乾式コーティングで被覆するという一般的な製造装置で製造できるシンプルな方法で、粉末充填可能な流動性を有する粉末とし、直接カプセル充填可能な粉末吸入用製剤が得られる。また、本発明に

よれば、乾式製造法で製造することができるので、溶媒に不安定な薬効成分には極めて好適である。

また、本発明の粉末吸入用製剤は、カプセル中に充填され、カプセル製剤として吸入デバイスを使用して活用される。

- 5 このカプセル製剤を吸入デバイスに装着して吸入デバイスから吸い込むと、担体粒子のまわりに付着した薬物が速やかに再分散して、細気管支などの下気道へ効率よく薬剤成分を到達させることができる。

本発明における平均粒子径は、粒子径分布の50%に相当するところの粒子径を表すものとする。

- 10 また、本発明における表面改質剤とは、担体粒子の表面に、微細化した薬効成分と共に付着させるものであり、少なくとも微細化した薬効成分が担体粒子に付着された粉末吸入用製剤の凝集や帯電を防止する働きをするものである。

15 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施形態について詳述する。

1. 担体粒子について

- 20 本発明における担体粒子は、少なくとも微細化した薬効成分を付着させる核粒子となるものであり、好ましくは、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とを付着させる。

本発明に用いられる担体粒子としては、例えばエリスリトール、トレハロース、ラクトース等が挙げられる。本発明では、担体粒子が1種又は2種以上から選択されて用いられる。

- 25 これらの担体粒子のうち、エリスリトール、トレハロースは、吸湿性が少

ないことから、製造時や保管時の付着凝集、固結や潮解のおそれが小さい上に甘味性があり、これらの担体粒子を用いた粉末吸入用製剤を吸入した時に口腔内や喉に付着した担体粒子の甘みが薬効成分の苦みを和らげ、小児や高齢者にとって服用しやすくするので、特に、少なくとも

5 微細化した薬効成分を付着させる核粒子として、また、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とを付着させる核粒子として好ましく用いられる。

また、担体粒子のうち、ラクトースに、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とを付着させる場合は、ラクトースがもつ吸湿性が少なく保管時の付着凝集性が小さい性質を利用できるので、好ましく

10 用いることができる。

担体粒子を用いるに当たっては、該当する担体粒子の中から1種または2種以上が任意に選択され用いられる。

15 2. 薬効成分について

本発明における薬効成分は、微細化され、担体粒子に、好ましくは微細化した表面改質剤とともに付着される。

本発明に用いられる薬効成分としては、抗ロイコトリエン薬、抗トロンボキサン薬、抗炎症薬、抗感染薬、抗ヒスタミン薬、抗ぜん息薬、鎮咳薬、

20 去痰薬、気管支拡張薬、抗アレルギー薬、抗結核薬、抗狭心症薬、鎮痛消炎薬、末梢及び脳血管拡張薬、制吐薬、抗真菌剤、低身長症治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

薬効成分の例としては、例えばWO98/57935の実施例11に記載の化合物番号1で示される2-{N-[4-(4-クロロベンゼンスルホニル

25 アミノ)ブチル]-N-{3-[(4-イソプロピル-2-チアゾリル)メトキシ]ベ

- ンジル}}スルファモイル安息香酸(以下「S-36496」と称する)などの抗ロイコトリエン／抗トロンボキサン薬、ベクロメタゾン、プレドニゾロンなどの抗炎症薬、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、トリプロリジンなどの抗ヒスタミン薬、リン酸コデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン
- 5 などの鎮咳薬、アンブロキシオール、塩酸ブロムヘキシシン、アセチルシステインなどの去痰薬、塩酸マブテロール、塩酸イソプロテレノール、オルシプレナリン、サルブタモール、ツロブテロール、トリメトキノール、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムなどの気管支拡張薬、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、トラニストなどの抗アレルギー薬、塩酸エタンブトール、リ
- 10 ファンピシンなどの抗結核薬、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸ブプラノロール、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ピンドロール、塩酸プロプラノロールなどの抗狭心症薬、ベラプロストナトリウムなどの末梢及び脳血管拡張薬、塩酸ブテナフィンなどの抗真菌剤、WO93/04081にGHRP-2として記載のプラルモレリン、プラルモレリン二塩酸塩などの低身長
- 15 症治療薬などが挙げられる。

本発明は、これらの薬効成分のうち、特に、S-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩を粉末吸入用製剤の形で用いることが特に有効である。

- 薬効成分を担体粒子に付着させるに当たっての好ましい態様は、エリスリ
- 20 スリトール、トレハロース及びラクトースからなる群より選ばれた1種又は2種以上からなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化したS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤である。

- また、薬効成分は、医薬、食品分野などで一般的に用いられる希
- 25 剤などによって希釈されたものであってもよい。

また、薬効成分の味覚及び風味の更なる改善として、例えば、酸味成分、甘味成分、香料などを添加できる。酸味成分としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アジピン酸などが挙げられる。甘味成分としては、例えば、サッカリンナトリウム、ブドウ糖などが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、グレープ、メントール、スペアミント、ペパーミント、バニラ、シナモンなどが挙げられる。これらの味覚及び風味改善剤を1種または2種以上、例えば、薬効成分と表面改質剤との混合時あるいは乾式コーティングの工程で、適時適量添加することができる。

10

3. 表面改質剤について

本発明においては、表面改質剤を使用することが好ましい。表面改質剤は薬効成分とともに担体粒子に付着され、薬効成分及び担体粒子の凝集防止及び帯電防止剤として機能する。表面改質剤としては、薬効成分に対して分解などの悪影響を及ぼさないもの、または、粉末吸入用製剤として使用実績がある水溶性の添加物であることが好ましい。このような表面改質剤の例としては、ラクトース、トレハロース等が挙げられる。

15

本発明では、これらの表面改質剤の中から1種又は2種以上を任意に選択して用いられる。なお、ラクトースに関して、担体粒子としてのラクトースと表面改質剤としてのラクトースとを区別する必要があるときは、それぞれ担体ラクトース、付着ラクトースという。また、トレハロースに関しても同様に担体トレハロース、付着トレハロースという。

20

4. 粉末吸入用製剤について

本発明の粉末吸入用製剤の特に好ましい実施形態は、担体粒子の

25

表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤である。

特に、エリスリトール、トレハロース及びラクトースからなる群より選ばれた1種又は2種以上の担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなる粉末吸入用製剤が好ましい。

これらの好ましい実施形態の例を挙げるならば、

(1) エリスリトールからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化したラクトース及び／又はトレハロースが付着されてなる粉末吸入用製剤。

(2) トレハロースからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化したラクトース及び／又はトレハロースが付着されてなる粉末吸入用製剤。

(3) ラクトースからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化したラクトース及び／又はトレハロースが付着されてなる粉末吸入用製剤。

である。

さらに、好ましい実施形態の具体的な例を挙げるならば、

(1) エリスリトールからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化したS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩と微細化したラクトース及び／又はトレハロースとが付着されてなる粉末吸入用製剤。

(2) トレハロースからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化したS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩と微細化したラクトース及び／又はトレハロースとが付着されてなる粉末吸入用製剤。

(3) ラクトースからなる担体粒子の表面に、少なくとも微細化したS-36

496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩と微細化したラクトース及び／又はトレハロースとが付着されてなる粉末吸入用製剤。

である。

粉末吸入用製剤は流動性がよいものが好ましい。流動性をよくすることにより、質量変動、質量偏差の小さいカプセル充填が可能となり、しかも、カプセル充填の量産化もスムーズに構築することができる。また、該製剤の再凝集を防止することができる。流動性は、該製剤を徐々に落下させて堆積させ、水平面と堆積体の作る傾斜角である、安息角の値で判断することができる。例えば、担体粒子がエリスリトールの場合、安息角が
5 45°以下、好ましくは42°以下であれば、その流動性が充分であり、カプセルに直接充填可能であり、また、該混合物の再凝集を防止することができる。また、担体粒子がトレハロースの場合は、安息角は41°以下で、好ましくは40°以下のものが好ましい。安息角の下限は、35°が好ましい。

15

5. 担体粒子、薬効成分及び表面改質剤の粒子径について

本発明における担体粒子の平均粒子径は、通常30～150 μm 、好ましくは50～90 μm 、特に好ましくは約80 μm 程度である。

また、薬効成分の粒子径は、吸入性の見地から好ましくは平均粒子
20 径で1～6 μm の範囲、特に好ましくは1～3 μm に微細化される。

また、表面改質剤の平均粒子径は3 μm 以下であることが好ましく、特に、0.1～3 μm が好ましい。さらに、1～2 μm 、特に1.5 μm が好ましい。

25 6. 担体粒子、薬効成分及び表面改質剤の含有量について

担体粒子の含有量は、粉末吸入用製剤全量中79.9～99質量％が好ましい。

また、微細化した薬効成分の含有量は、薬効成分の種類によって異なるが、粉末吸入用製剤全量中0.01～20質量％が好ましい。

- 5 また、微細化した表面改質剤の含有量は、担体粒子への他の付着成分である薬効成分の種類・添加量によって異なるが、粉末吸入用製剤全量中0.1～2.0質量％が好ましく、さらに好ましくは0.5～1.0質量％である。表面改質剤を複数種用いる場合は、併せた量として粉末吸入用製剤全量中0.1～2.0質量％に抑えるべきである。

10

7. 粉末吸入用製剤の製造について

以下に、本発明の粉末吸入用製剤の製造について述べる。担体に付着される薬効成分、表面改質剤の微細化には、一般に用いられる装置、例えば、ジェットミル、ローラミル、高速回転ミル、容器駆動媒体ミル、
15 媒体攪拌ミルなどの乾式粉碎機を用いて粉碎して得ることができる。具体的には、ジェットミル、ハンマーミル、ピンミル、ターボミル、スーパーミクロンミル、転動ボールミル、振動ボールミル、遊星ミル、遠心流動化ミルなどを用いることができる。これらのうちで、ジェットミルが好ましい。

- 20 微細化した薬効成分と、場合によっては微細化した表面改質剤を担体粒子へ付着させる場合は、好ましくは乾式コーティングすることにより調製する。即ち、微細化した薬効成分と、担体粒子と、場合によっては微細化した表面改質剤とを混合し、次いで乾式コーティングして得る。薬効成分を添加する前に微細化した表面改質剤と担体粒子とを予備混合することが好ましい。

- 25 乾式コーティングは、製剤の製造において一般に用いられる装置、例

えば、表面改質装置、高速混合機、高速攪拌型混合造粒機、万能練合機などにより行われる。具体的には、メカノミル(岡田精工(株)製)、パーティカルグラニュレーター(株)パウレック製)、ハイスピードミキサー(深江工業(株)製)、ハイブリダイザー、ラボラトリーマトリックス(株)奈良機械製作所製)、シータコンポーザー(株)徳寿工作所製)などを用いて乾式コーティングすることにより、粉末吸入用製剤を調製する。

乾式コーティングでの混合時間を変化させることで、担体粒子への薬効成分の付着力を調節することが可能であり、これによって、薬効成分の下気道への吸入効率を調節することが可能である。また、場合によっては、第一段階で担体粒子と微細化した表面改質剤を混合しておき、第二段階で薬効成分と混合する2工程法も良い。

粉碎、混合及びコーティングの全ての工程を溶媒を一切使用することなく乾式で行うことが好ましい。

15 8. 粉末吸入用製剤の使用形態について

本発明の粉末吸入用製剤は、カプセルに充填してカプセル製剤とし、吸入デバイスから吸入すれば良い。カプセルに充填する方法は、一般の散・細粒剤や顆粒剤のカプセル充填に用いられる装置を用いれば良い。例えば、充填機構としてはオーガー式、ディスク式、コンプレス式、ダイ・コンプレス式、プレス式、ドリブル式、ダブル・スライド式、スライド・ピストン式、コンティニュアス式、バキューム式などが挙げられる。上記機構の中で適した機構を用い、カプセル中の粉末吸入用製剤の充填容量はカプセル容量の $1/5 \sim 1/2$ 量を充填することが好ましい。

上記カプセルの基剤としては、日本薬局方製剤総則、カプセル剤に記載の硬カプセル基剤が用いられるが、微細化した粉末吸入用製剤を

充填することから、静電気付着が生じにくいものが良く、更には、吸湿性の少ないカプセル基剤が良い。好ましいカプセル基剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

- 上記粉末吸入用製剤をカプセルに充填した粉末吸入用製剤の吸入
- 5 デバイスは市販のものを用いれば良く、例えばJethaler、Spinhaler、Rotahaler、Cyclohaler、Inhalater M(何れも登録商標)などを用いれば良い。即ち、カプセル容器内の未充填部分とデバイスを用いることにより、薬物を均一に気相中で分散させ、カプセル内の薬効成分を速やかに吸引できれば良い。また、場合によっては、カプセルの代わりにブリスト
- 10 ーヤリザーバーに充填してデバイスから薬効成分を吸入することも可能である(ファルマシア Vol. 33、No. 4、p. 376(1997))(KONA No. 16 p7 Dispersion and characterization of Pharmaceutical Dry Powder Aerosols (1998))。

- しかし、実用性の観点からは、吸入デバイスの分解・洗浄が簡単に行
- 15 え、しかも組立てが容易なものが特に好ましい。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明する。%とあるのは、特に断らない限り質量%である。

実施例1

- 20 粉末吸入用製剤の担体として適した性質を有する物質を選択する目的から吸湿性の試験をエリスリトール、キシリトール、ラクトース、D-マンニトール、アマルティ、ブドウ糖、ステビア、ベネコート及びアスパルテムを用いて行った。これらの試験から、エリスリトールが最も吸湿性が少なく、粉末吸入用製剤の担体としてエリスリトールが最適な性質を有していた。
- 25 (表1、表2、表3)

表1 吸湿性試験結果 (保存条件:25℃、湿度60%)

試験担体	吸湿率 (%)			
	24時間	72時間	168時間	336時間
エリスリトール	0.000	0.000	0.000	0.000
キシリトール	0.000	0.000	0.019	0.021
ラクトース325M	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 吸湿性試験結果 (保存条件:25℃、湿度75%)

試験担体	吸湿率 (%)				
	24時間	48時間	72時間	168時間	336時間
エリスリトール	0.008	0.011	0.014	0.010	0.012
D-マンニトール	0.019	0.019	0.019	0.028	—
キシリトール	0.087	0.104	0.126	0.124	0.126
アマルティ	0.478	1.138	1.171	1.252	—
ブドウ糖	0.406	0.902	1.922	4.998	—
ステビア	0.636	1.396	3.260	3.260	—
ベネコート	4.180	4.850	6.331	6.637	—
アスパルテーム	6.539	10.877	10.985	11.163	—
ラクトース325M	0.029	—	0.031	0.033	0.031

5

—:未測定

表3 吸湿性試験結果 (保存条件:25℃、湿度90%)

試験担体	吸湿率 (%)				
	16時間	24時間	48時間	72時間	168時間
エリスリトール	—	0.055	0.070	0.070	0.070
D-マンニトール	0.539	0.672	0.806	0.916	1.122
キシリトール	—	3.796	17.917	×	×
アマルティ	0.775	0.971	2.513	3.373	8.391
ブドウ糖	0.308	0.680	3.568	7.109	10.500
ステビア	0.276	2.521	4.565	8.541	8.869
ベネコート	2.757	6.574	7.815	9.856	11.233
アスパルテーム	10.476	10.741	11.448	11.521	11.749
ラクトース325M	—	0.094	—	0.090	0.092

—:未測定

×:測定不可能(潮解したため)

5 エリスリトール: 日研化学工業株式会社

D-マンニトール: 協和発酵株式会社

キシリトール: エーザイ株式会社

アマルティ: 東亜化成工業株式会社

ブドウ糖: 大塚製薬株式会社

10 ステビア: 大日本インキ化学工業株式会社

ベネコート: 花王株式会社

アスパルテーム: AJINOMOTO

ラクトース325M: DMV社

実施例 2

トレハロースが粉末吸入用製剤の担体として適した性質を有する物質であることを確認する目的から、粉末吸入用製剤の担体として広く知られているラクトースと比較した。試験は吸湿性の比較試験を行った。なお、ト

- 5 レハロースは旭化成工業株式会社製を、ラクトース325MはDMV社製を使用した。その結果、トレハロースは吸湿性が少なく、ラクトースと同等の性質を有しており、粉末吸入用製剤の担体としてトレハロースを採用できることを確認できた(表4、5)。

10

表 4

試験担体	吸湿率 (%)			
	24時間	72時間	168時間	336時間
トレハロース	0.000	0.000	0.000	0.000
ラクトース325M	0.000	0.000	0.000	0.000

(保存条件: 25℃、湿度60%)

表 5

試験担体	吸湿率 (%)				
	16時間	24時間	48時間	72時間	168時間
トレハロース	—	—	0.008	0.023	0.020
ラクトース325M	0.029	—	0.031	0.033	0.031

(保存条件: 25℃、湿度75%)

15

—: 未測定

実施例 3

粉末吸入用製剤の凝集性の防止及び流動性の改善を目的とした表面改質剤の検討を行った。実験は担体粒子にエリスリトール(平均粒子

径: $59 \mu\text{m}$)を用い、担体粒子100質量%に対し表面改質剤を1質量%添加し、安息角の測定及び目視による粉体の凝集の程度を判定した(表6)。その結果平均粒子径 $1.5 \mu\text{m}$ のラクトースが凝集性の防止及び流動性の改善に最も有用であることが示された。

5

表6 表面改質剤の添加量と流動性の関係

成分(添加量1%)	安息角	目視的観察結果
表面改質剤無添加	60°	凝集する。
エリスリトール (平均粒子径 = $1.5 \mu\text{m}$)	60°	混合末の改善は何等認められなかった。
ラクトース (平均粒子径 = $1.5 \mu\text{m}$)	43°	混合末に凝集性は認められなかった。
ラクトース (平均粒子径 = $10 \mu\text{m}$)	48°	混合末に若干凝集性が認められた。
ラクトース (平均粒子径 = $15 \mu\text{m}$)	52°	混合末に若干凝集性が認められた。
ラクトース (平均粒子径 = $30 \mu\text{m}$)	55°	混合末の改善は何等認められなかった。
ラクトース (平均粒子径 = $65 \mu\text{m}$)	56°	混合末の改善は何等認められなかった。

実施例4

- 粉末吸入用製剤の担体トレハロース粒子の凝集性の防止及び流動性の改善を目的とした表面改質剤の検討を行った。実験は、平均粒子径 $81 \mu\text{m}$ の担体トレハロース($45 \mu\text{m}$ (330メッシュ篩)及び $106 \mu\text{m}$ (140メッシュ篩)の二種類の篩により篩別したもの)を用い、担体トレハロース100質量%に対し表面改質剤を1質量%添加し、安息角の測定及び目視による製剤の凝集の程度を判定した(表7)。その結果、平均粒子径 $1.4 \mu\text{m}$ に粉碎したトレハロースの微粉末がラクトースの微粉末(平均粒子

径 $1.5\mu\text{m}$)と同様に凝集性の防止及び流動性の改善に有用であることが示され、担体粒子にトレハロースを用いる場合は、微粉碎したトレハロースとラクトースの双方を使用できることが判った。

5

表 7

表面改質剤	安息角	目視的観察結果
表面改質剤無添加	42°	静電気付着が若干認められた。
トレハロース (平均粒子径 $=1.4\mu\text{m}$)	39°	混合末に凝集性は認められなかった。 また、静電気付着も改善された。
トレハロース (平均粒子径 $=13\mu\text{m}$)	40°	混合末に凝集性は認められなかった。 しかし、静電気付着は若干認められた。
ラクトース (平均粒子径 $=1.5\mu\text{m}$)	40°	混合末に凝集性は認められなかった。 また、静電気付着も改善された。

実施例 5

ジェットミルで微細化したラクトース(平均粒子径 $:1.5\mu\text{m}$)と担体粒子(平均粒子径 $:54\mu\text{m}$)を予め混合し、混合末の中にS-36496を下
 10 記表 8 の割合にしたがって添加し、メカノミル(岡田精工(株)製)(10g仕込み)を用いて乾式コーティング時間10分で乾式コーティングを行った。
 調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で観察したところ、担体粒子のまわりに微細化した薬効成分とラクトースが均一に付着していることを確認した。

15

表 8 処方

成分	分量
S-36496	10%
微細化ラクトース	1%
エリスリトール	89%

実施例 6

ジェットミルで微細化したラクトース(平均粒子径 $1.5\mu\text{m}$)1質量%と
実施例4と同様の担体トレハロース粒子(平均粒子径 $81\mu\text{m}$)98質
量%を予め混合し、該混合末の中に1質量%の薬効成分S-36496を
5 添加し、メカノミル(岡田精工(株)製)(10g仕込み)を用いて乾式コーテ
ィング時間10分で乾式コーティングを行い、粉末吸入用製剤を調製した。
粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で
観察したところ、担体トレハロース粒子のまわりに微細化した薬効成分と
ラクトースが均一に付着していることを確認した。

10 実施例 7

粉末吸入用製剤に適したエリスリトールの最適な粒子径の検討を行う
ために、微細化したラクトース(平均粒子径: $1.5\mu\text{m}$)と3種類の異なる
粒子径の担体粒子を下記表9の割合に従って添加し、予め予備混合を
行った後にS-36496を添加し、メカノミル(岡田精工(株)製)(10g仕
15 込み)を用いて乾式コーティングを行った。得られた各粉末吸入用製剤
をカプセルに充填して、in vitroでの肺到達率の比較を行い、最適な
担体粒子径の選定を行った。実験は米国薬局方(THE UNITED S
TATES PHARMACOPEIA(USP23)、1763頁(1995年))に記載
のマルチステージカスケードインパクターでの測定方法に準拠して行っ
20 た。

3種類の粉末吸入用製剤それぞれを約40mg充填したカプセル剤
(日本薬局方2号HPMCカプセル;シオノギクオリカプス(株)社製)を製
造し、吸入器(Jethaler;(株)ユニシアジェックス社製)に装着した。Jeth
alerをカスケードインパクター(アンダーセンノンバーブルサンプラー、モデ
25 ルAN-200)のマウスピース部に取り付け、 $28.3\text{L}/\text{min}$ の流速で吸引

- することによりカプセル内の微粉末製剤を分散させた後、カプセル、吸入デバイスへの薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表10に示す。カスケードインパクターによるin vitro試験において、肺吸入割合に相当するステージ2～7への到達割合が担体粒子の違いにより大きく異なることが確認された。表10の結果から粉末吸入用製剤に用いるエリスリトールの担体粒子径は平均粒子径で約 $80\mu\text{m}$ が最適であることが示唆された。

表9 処方

成 分	分 量		
S-36496	10%	10%	10%
微細化ラクトース	1%	1%	1%
エリスリトール(平均粒子径= $53.8\mu\text{m}$)	89%	—	—
エリスリトール(平均粒子径= $81.6\mu\text{m}$)	—	89%	—
エリスリトール(平均粒子径= $155.9\mu\text{m}$)	—	—	89%

10

表10 in vitro 評価結果

in vitro 評価結果	(単位%)		
担体粒子の平均粒子径(μm)	53.8	81.6	155.9
カプセル	3.0	2.6	2.5
吸入デバイス	18.2	14.6	2.9
スロート	22.0	16.9	1.7
ステージ 0	28.9	21.8	66.4
ステージ 1	3.5	3.8	15.2
ステージ 2-7	24.4	40.4	11.3

実施例 8

粉末吸入用製剤に適した担体トレハロースの最適な粒子径の検討を行うために、微細化したラクトース(平均粒子径 $1.5\mu\text{m}$)1質量%と3種類(平均粒子径 $8.1.0\mu\text{m}$ 、 $97.9\mu\text{m}$ 、 $48.6\mu\text{m}$)の異なる粒子径の担体トレハロース粒子89質量%を添加し、予め予備混合を行った後に10質量%のS-36496を添加し、メカノミル(岡田精工(株)製)(10g仕込み)を用いて乾式コーティングを行った。得られた3種類の各粉末吸入用製剤をカプセルに充填して、in vitroでの肺到達率を測定した。実験は米国薬局方(THE UNITED STATES PHARMACOPIA(USP23)、1763頁(1995年))に記載のマルチステージカスケードインパクト

5 での測定方法に準拠して行った。

3種類の粉末吸入用製剤それぞれを約40mg充填したカプセル剤(日本薬局方2号HPMCカプセル;シオノギクオリカプス(株)製)を製造し、吸入器(Jethaler;(株)ユニシアジェックス社製)に装着した。Jethalerをカスケードインパクト(アンダーセンノンバーブルサンプラー, モデルAN-200)のマウスピース部に取り付け、 $28.3\text{L}/\text{min}$ の流速で吸引することによりカプセル内の粉末吸入用製剤を分散させた後、カプセル, 吸入器への薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表11に示す。カスケードインパクト

15 による in vitro試験において、肺吸入割合に相当するステージ2~7への到達割合が担体粒子の違いにより大きく異なることが確認された。表11の結果から、粉末吸入用製剤に用いる担体トレハロースの粒子径は、平均粒子径で約 $80\mu\text{m}$ が最適であることが示唆された。

20

表 11

	薬効成分 S-36496 の 残存及び分布量		
担体トレハロース粒子径	81.0 μ m	97.9 μ m	48.6 μ m
カプセル	4.9%	5.8%	9.0%
吸入デバイス	19.1	25.1	24.2
スロート	24.2	27.2	32.8
ステージ 0	18.4	18.2	24.7
ステージ 1	2.0	5.8	2.9
ステージ 2-7	31.4	17.9	6.4

実施例 9

下記表 12 の割合にしたがって、ジェットミルで微細化したラクトース(平均粒子径 1.5 μ m)と実施例 4 と同様の担体トレハロース粒子(平均粒子径 81 μ m)を予め混合し、混合末の中に S-36496 を添加し、メカノミル(岡田精工(株)製)(10g 仕込み)を用いて乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤について、S-36496 の付着含量を液体クロマトグラフ法で測定したところ、薬効成分が均一に付着・分散していることを確認した(表 13)。表 13 中の数字は、乾式コーティング時に添加した S-36496 の量を 100% とした時の割合を示す。また、走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)でも同様に観察したところ、担体粒子のまわりに微細化した薬効成分とラクトースが均一に付着していることを確認した。

次に、この 3 種類の調製した粉末吸入用製剤それぞれを約 40mg 充填したカプセル剤(日本薬局方 2 号 HPMC カプセル; シオノギクオリカブス(株)製)を調製し、吸入器(Jethaler; 株式会社ユニシアジェックス社製)に装着した。Jethaler をカスケードインパクター(アンダーセンノンバーブルサンプラー, モデル AN-200)のマウスピース部に取り付け、28.3L/min の

流速で吸引することによりカプセル内の粉末吸入用製剤を分散させた後、カプセル、吸入器への薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表14に示す。カスケードインパクターによる in vitro試験において、3種類の調製した粉末吸入用製剤は、薬物添加量に関係なく、どの製剤においても、ステージ2～7への到達割合が同一レベルにあり、担体トレハロースと本製造方法の組合せは良好な粉末吸入用製剤が薬物濃度に関係なく製造できることが示唆された。

10

表 12

	混合割合 (%)		
	試料 No. 1	試料 No. 2	試料 No. 3
S-36496	3.0%	5.0%	10.0%
微細化ラクトース	1.0	1.0	1.0
担体トレハロース	96.0	94.0	89.0

表 13

薬効成分 S-36496 の付着含量 (%)		
試料 No. 1	試料 No. 2	試料 No. 3
95.2%	96.0%	95.8%

表 14

	薬効成分 S-36496 の残存及び分布量		
	試料 No. 1	試料 No. 2	試料 No. 3
カプセル	5.8%	6.4%	5.9%
吸入デバイス	18.8	20.2	20.1
スロート	16.7	16.4	14.8
ステージ 0	24.5	22.8	23.9
ステージ 1	7.3	5.4	7.2
ステージ 2-7	26.9	28.8	28.1

15

実施例 10

下記表 15 の割合にしたがって、ジェットミルで微細化した付着ラクトース(平均粒子径 $1.5 \mu\text{m}$)と担体ラクトース(ラクトース 325M、DMV 社製、平均粒子径 $65.5 \mu\text{m}$)を予め混合し、混合末の中に S-36496 (平均

5 粒子径 $1.6 \mu\text{m}$)を添加し、メカノミル(岡田精工製)(15g 仕込み)を用いて乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55、トプコン製)で観察したところ、担体粒子のまわりに微細化した薬効成分と付着ラクトースが均一に付着していることを確認した。

- 10 調製した粉末吸入用製剤を 40mg 充填したカプセル剤(日本薬局方 2号 HPMC カプセル、シオノギクオリカプス製)を調製し、吸入器(Jethaler、ユニシアジェックス製)に装着した。Jethaler をカスケードインパクター(アンダーセンノンバーブルサンプラー、モデル AN-200)のマウスピース部に取り付け、 $28.3 \text{L}/\text{min}$ の流速で吸引することによりカプセル内の
- 15 粉末吸入用製剤を分散させた後、カプセル、吸入器への薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表 16 に示す。

表 15

	混合割合 (%)
S-36496	3.2
担体ラクトース	95.8
微細化ラクトース	1.0

表 16

	S-36496の残存及び分布量(%)
カプセル	8.2
吸入デバイス	19.3
スロート	25.7
ステージ 0	19.5
ステージ 1	9.1
ステージ 2-7	18.2

実施例 11

下記表 17 の割合にしたがって、ジェットミルで微細化したラクトース(平均粒子径 $1.5 \mu\text{m}$) と担体エリスリトール(平均粒子径 $80.8 \mu\text{m}$) を予め混合し、混合末の中に特表平 7-507039 記載のプラルモレリン二塩酸塩を微粉碎したもの(平均粒子径 $1.9 \mu\text{m}$) を添加し、メカノミル(岡田精工製)を用いて乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55、トプコン製)で観察したところ、担体粒子のまわりに微細化した薬効成分とラクトースが均一に付着していることを確認した。

調製した粉末吸入用製剤を 40mg 充填したカプセル剤(日本薬局方 2号 HPMC カプセル、シオノギクオリカプス製)を調製し、吸入器(Jethaler、ユニシアジェックス製)に装着した。Jethaler をカスケードインパクター(アンダーセンノンバーブルサンプラー、モデル AN-200)のマウスピース部に取り付け、 $28.3\text{L}/\text{min}$ の流速で吸引することによりカプセル内の粉末吸入用製剤を分散させた後、カプセル、吸入器への薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表 18 に示す。この製剤は 40°C 及び 25°C において、シリカゲル入りガラス瓶にて 2 ヶ月保存した後も、薬物分布割合はほとんど変化

しなかった。

表 17

	混合割合 (%)
プラルモレリン二塩酸塩	5.0
担体エリスリトール	93.5
微細化ラクトース	1.5

5

表 18

	プラルモレリン二塩酸塩の 残存及び分布量 (%)
カプセル	3.6
吸入デバイス	11.5
スロート	13.5
ステージ 0	37.1
ステージ 1	7.7
ステージ 2-7	26.6

実施例 12

- 実施例 5 と同一基材・同一処方を用いて、高速攪拌型混合造粒機ラボラトリーマトリックス LMA-10 型 (500g 仕込み) を用いて、乾式コーティング時間を 3 分、5 分、10 分、30 分と変化させて乾式コーティングを行った。得られた粉末吸入用製剤の粉体特性値を測定したところ、安息角が 42° と良好な流動性を示し、カプセルへの粉末直接充填が可能であることが判明した。ゆるみ見かけ比重 (g/ml) は 0.62 であった。更に、本製剤を走査型電子顕微鏡 (ABT-55 (株) トプコン製) で観察したところ、
- 15 コーティング時間が 5 分、10 分の場合は担体粒子のまわりに微細化した薬効成分が均一に付着していることが観察されたが、コーティング時間が 3 分の場合は若干不均一な付着であり、30 分の場合は不均一な付着で

あった。また、コーティング時間が5分のものを液体クロマトグラフ法で含量均一性を測定したところ、均一であることが確認された。

実施例 13

- 5 実施例 6 と同一基材・同一処方を用いて、高速攪拌型混合造粒機バーチカルグラニュレーター VG-01 型 (株) パウレック製 (100g 仕込み) を用いて、乾式コーティング時間を 5 分、10 分と変化させて乾式コーティングを行った。得られた粉末吸入用製剤の粉体特性値を測定したところ、安息角が 40.5° と良好な流動性を示し、カプセルへの粉末直接充填が
- 10 可能であることが判明した。ゆるみ見かけ比重 (g/ml) は 0.68 であった。更に、本製剤を走査型電子顕微鏡 (ABT-55 (株) トプコン製) で観察したところ、コーティング時間が 5 分、10 分の場合とも担体粒子の表面に微細化した薬効成分が均一に付着していることが観察された。

15 実施例 14

- 実施例 12 の乾式コーティング時間 5 分のものを用いて調製した粉末吸入用製剤の薬効成分 (10% 含量) の担体粒子からの分散性を確認する目的でスプレー圧を変化させて分散させ、分散状態をレーザー光散乱方式粒度分布測定装置 (LDSA-1400A 型 ; 東日コンピュータアプリケーションズ社製) で測定し、10 μ m 以下の薬効成分の分散割合を求めたところ、非常に少ない分散圧でも担体粒子と薬効成分が再分散していることが裏付けられた。(表 19)
- 20

表 19 粒度分布測定結果

スプレー圧	薬効成分分散率(%)
0.2kg/cm ²	8.6
0.3kg/cm ²	9.8
0.5kg/cm ²	10.6

実施例 15

- 実施例 12 で得られた乾式コーティング時間 5 分のものを用いて、HPM
- 5 C カプセル (日本薬局方 2 号カプセル; シオノギクオリカプス (株) 社製) に充填した結果、良好な充填性を示し、内容量 40.9mg を充填した粉末吸入用製剤を調製できた。なお、充填機は LIQFIL super40 型 (シオノギクオリカプス (株) 製) を使用し、ダイ・コンプレス式の粉末充填方式を採用した。(表 20)

10

表 20 充填実験結果

空カプセル質量 (mg)	59.4
充填後質量 (mg)	100.3
カプセル内容量 (mg)	40.9

実施例 16

- 実施例 15 で調製したカプセル剤を用いて in vitro での評価を行った。
- 15 微粉末試料約 40mg を充填した HPMC カプセル (日本薬局方 2 号カプセル; シオノギクオリカプス (株) 社製) を吸入器 (Jethaler; (株) ユニシアジェックス社製) に装着した。Jethaler をカスケードインパクター (アンダーセンノンバーブルサンプラー、モデル AN-200) のマウスピース部に取り付け、28.3L/min の流速で吸引することによりカプセル内の微粉末を
- 20 分散させた後、カプセル、吸入デバイスへの薬効成分残存量及び各ステ

- ージへの薬効成分分布量を測定した。その結果を表21に示す。カスケードインパクトによるin vitro試験において肺吸入割合に相当するステージ2～7への到達割合が約40%あることが示された。また、充填品の内容物を取り出し、担体粒子の表面にコーティングした薬効成分(10%含量)の分散性をレーザー光散乱方式粒度分布測定装置(LDSA-1400A型;東日コンピュータアプリケーションズ社製)でスプレー圧を変化させて分散状態を測定し、充填後の乾式コーティング品の表面から分離する10 μ m以下の薬効成分の再分散割合を求めたところ、低スプレー圧(表22)の場合においても表19と同様に良好な分散率を示し、充填に伴う物性の変化は認められなかった。

表21 in vitro 評価結果

in vitro 評価結果	(単位%)
カプセル	1.5
デバイス	14.6
スロート	16.9
ステージ 0	21.9
ステージ 1	2.4
ステージ 2-7	42.7

15

表22 充填品の粒度分布測定結果

スプレー圧	薬効成分分散率(%)
0.2kg/cm ²	7.5
0.3kg/cm ²	8.8
0.5kg/cm ²	9.6

実施例 17

- 実施例 13 の乾式コーティング時間 5 分の条件を用いて、ジェットミルで微細化したラクトース (平均粒子径 $1.5 \mu\text{m}$) 1 質量 % と実施例 4 と同様の担体トレハロース粒子 (平均粒子径 $81 \mu\text{m}$) 89 質量 % を予め混合し、
- 5 混合末の中に 10 質量 % の S-36496 を添加し、高速攪拌型混合造粒機バーチカルグラニュレーター VG-01 型 (株パウレック製) (100g 仕込み) を用いて、5 分間乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を用いて、薬効成分 (10 質量 % 含量) の担体トレハロース粒子からの分散性を、スプレー圧を変化させて、分散させ、分散状態をレーザー光散
- 10 乱方式粒度分布測定装置 (LDSA-1400A 型; 東日コンピュータアプリケーションズ社製) で測定し、 $10 \mu\text{m}$ 以下の薬効成分の分散割合を求めたところ、表 23 に示すように、非常に少ない分散圧でも担体トレハロース粒子と薬効成分とが再分散できることが裏付けられた。

- また、この調製した粉末吸入用製剤を約 40mg 充填したカプセル剤
- 15 (日本薬局方 2 号 HPMC カプセル; シオノギクオリカプス (株) 製) を製造し、吸入器 (Jethaler; 株ユニシアジェックス社製) に装着した。Jethaler をカスケードインパクター (アンダーセンノンバーブルサンプラー, モデル AN-200) のマウスピース部に取り付け、 $28.3 \text{L}/\text{min}$ の流速で吸引することによりカプセル内の粉末吸入用製剤を分散させた後、カプセル、吸入器
- 20 への薬効成分残存量及び各ステージへの薬効成分分布量を液体クロマトグラフ法で測定した。その結果を表 24 に示す。カスケードインパクターによる *in vitro* 試験において、バーチカルグラニュレーターで調製した粉末吸入製剤は、実施例 9 で記載したメカノミルで調製した粉末吸入用製剤と同等のステージ 2~7 到達率を示した。この結果から、トレハロースを
- 25 用いた本製造方法はスケールアップ可能な手法であることが示唆され

た。

表 23

スプレー圧	薬物分散率(%)
0.2kg/cm ²	8.3
0.3kg/cm ²	9.4

表 24

	薬効成分S-36496の 残存及び分布量(%)
カプセル	7.3
吸入デバイス	19.4
スロート	15.0
ステージ 0	22.3
ステージ 1	5.8
ステージ 2-7	30.2

5

実施例 18

本発明の粉末吸入用製剤の味の改善度を試験した。苦みのある物質に、担体としてエリスリトール(平均粒子径:54 μ m)とラクトース325M(平均粒子径:66 μ m)とを各々用い、表面改質剤としてラクトース(平均粒子径:1.5 μ m)を加えて、実施例3の方法に従って粉末吸入用製剤を調製した。スパーテルに製剤約10mg採取し、直接舌にのせて味の比較を行った。ラクトース325Mを担体とする製剤は苦みを感じたが、エリスリトールを担体とする製剤は甘みを感じた。従って、エリスリトールを担体とする粉末吸入用製剤は、薬効成分の苦みを和らげ、小児や高齢者にとって服用しやすいように、味覚を改善することが明らかとなった。

実施例 19

本発明の粉末吸入用製剤の味の改善度を試験した。苦みのある物

質に、担体として実施例4と同様のトレハロース(平均粒子径 $81\mu\text{m}$)とラクトース325M(平均粒子径 $66\mu\text{m}$)とを各々使い、表面改質剤としてトレハロース(平均粒子径 $1.4\mu\text{m}$)を加えて、実施例6の方法に従って粉末吸入用製剤を調製した。スパーテルに製剤約 10mg 採取し、直接、

5 舌にのせて味の比較を行った。ラクトース325Mを担体とする製剤は苦みを感じたが、トレハロースを担体とする製剤は甘味を感じた。従って、トレハロースを担体とする粉末吸入用製剤は、薬効成分の苦みを和らげ、小児や高齢者にとって服用しやすいように、味覚を改善することが明らかとなった。

10

実施例20

微細化した付着ラクトースと担体粒子を予め混合し、混合末の中に塩酸エタンブトールを下記表25の割合にしたがって添加し、高速攪拌型混合造粒機バーチカルグラニュレーターVG-01型((株)パウレック製)(5

15 0g仕込み)を用いて、コーティング時間を5分と10分にして乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で観察したところ、何れのコーティング時間でも担体粒子のまわりに微細化した薬効成分が均一に乾式コーティングされていることが確認された。

20

表25 処方

成分	分量(%)
塩酸エタンブトール	5.0
微細化ラクトース	1.5
エリスリトール	93.5

実施例 21

微細化した付着トレハロース1質量%と担体トレハロース粒子96質量%を予め混合し、混合末の中に塩酸ブテナフィン3質量%を添加し、高速攪拌型混合造粒機バーチカルグラニュレーターVG-01型(株)パウル
 5 レック製)(100g仕込み)を用いて、コーティング時間を5分にして乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で観察したところ、担体トレハロース粒子の表面に微細化した薬効成分が均一に乾式コーティングされていることが確認できた。

10

実施例 22

微細化した付着ラクトースと担体粒子(エリスリトール)を予め混合し、混合末の中に塩酸マブテロールを下記表26の割合にしたがって添加し、シータ・コンポーザー((株)徳寿工作所製)(6g仕込み)を用いて、コー
 15 ティング時間5分で乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で観察したところ、担体粒子のまわりに微細化した薬効成分が乾式コーティングされていることが確認された。

20

表 26 処方

成分	分量(%)
塩酸マブテロール	1.0
微細化ラクトース	0.2
エリスリトール	98.8

実施例 23

- 微細化した付着トレハロース1質量%と担体トレハロース粒子98.5質量%を予め混合し、混合末の中に塩酸マブテロール0.5質量%を添加し、高速攪拌型混合造粒機バーチカルグラニュレーターVG-01型(株)パウレック製)(50g仕込み)を用いて、コーティング時間を5分にして乾式コーティングを行った。調製した粉末吸入用製剤を走査型電子顕微鏡(ABT-55(株)トプコン製)で観察したところ、担体トレハロース粒子の表面に微細化した薬効成分が均一に乾式コーティングされていることが確認され、担体トレハロースを用いた粉末吸入用製剤は多くの薬効成分
- 5
- 10
- にも使用できることが確認できた。

産業上の利用可能性

- 以上のように、本発明の粉末吸入用製剤は、薬効成分の吸入性が良好であり、さらに吸入時の味覚や口腔内や喉の不快感が改善され、しかも、複雑な工程を経ることなく、また、製造時や保管時の付着凝集、固結や潮解のおそれも小さく、簡易に調製できるので、前記粉末吸入用製剤をカプセル中に充填し、吸入デバイスで使用するためのカプセル製剤への応用が可能である。
- 15

請求の範囲

1. 担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着されてなる粉末吸入用製剤であって、担体粒子がエリスリトール及び／又はトレハロースであることを特徴とする粉末吸入用製剤。
5
2. 担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分が付着されてなる粉末吸入用製剤であって、微細化した薬効成分がS-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩であることを特徴とする粉末吸入用製剤。
10
3. 担体粒子の表面に、少なくとも微細化した薬効成分と微細化した表面改質剤とが付着されてなることを特徴とする粉末吸入用製剤。
- 15 4. 担体粒子がエリスリトール、トレハロース及びラクトースからなる群より選ばれた1種又は2種以上であることを特徴とする請求の範囲第3項記載の粉末吸入用製剤。
5. 担体粒子がエリスリトールであり、微細化した表面改質剤がラクトース及び／又はトレハロースであることを特徴とする請求の範囲第3項記載の粉末吸入用製剤。
20
6. 担体粒子がトレハロースであり、微細化した表面改質剤がラクトース及び／又はトレハロースであることを特徴とする請求の範囲第3項記載の粉末吸入用製剤。
25

7. 体粒子がラクトースであり、微細化した表面改質剤がラクトース及び／又はトレハロースであることを特徴とする請求の範囲第3項記載の粉末吸入用製剤。
- 5 8. 微細化した薬効成分が、S-36496及び／又はプラルモレリン二塩酸塩であることを特徴とする請求の範囲第3乃至7項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
9. 担体粒子の粒子径が平均粒子径で30～150 μm である請求の範囲第1乃至8項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 10 10. 微細化した薬効成分の粒子径が平均粒子径で1～6 μm である請求の範囲第1乃至9項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 15 11. 微細化した表面改質剤の粒子径が平均粒子径で3 μm 以下である請求の範囲第3乃至10項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
12. 担体粒子の含有量が粉末吸入用製剤全量中79.9～99質量%である請求の範囲第1乃至11項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 20 13. 微細化した薬効成分の含有量が粉末吸入用製剤全量中0.01～20質量%である請求の範囲第1乃至12項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 25

14. 微細化した表面改質剤の含有量が粉末吸入用製剤全量中0.1～2質量%である請求の範囲第3乃至13項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 5 15. 粉末吸入用製剤が、カプセル充填可能な流動性を有するものである請求の範囲第1乃至14項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤。
- 10 16. 微細化した薬効成分と担体粒子と、場合によっては微細化した表面改質剤とを添加し、混合し、次いで乾式コーティングすることを特徴とする請求の範囲第1乃至15項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤の製造法。
- 15 17. 微細化した薬効成分を、乾式粉碎機を用いて製造することを特徴とする請求の範囲第16項記載の粉末吸入用製剤の製造法。
18. 微細化した表面改質剤を、乾式粉碎機を用いて製造することを特徴とする請求の範囲第16項記載の粉末吸入用製剤の製造法。
- 20 19. 前記乾式粉碎機がジェットミルである請求の範囲第17又は18項記載の粉末吸入用製剤の製造法。
- 25 20. 粉碎、混合及びコーティングの全ての工程を、溶媒を一切使用することなく乾式で行うことを特徴とする請求の範囲第17乃至19項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤の製造方法。

21. 請求の範囲第1乃至15項のいずれか一項に記載の粉末吸入用製剤がカプセル中に充填された、吸入デバイスで使用するためのカプセル製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 9/14, 9/48, 47/26, 47/10, A61J 3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K 9/00-9/72, 47/00-47-48, A61J 3/00-3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-502647, A (Asta Medica Aktiengesellschaft), 10 March, 1998 (10.03.98), the whole specification & WO, 96/02231, A1 & DE, 4425255, A1 & EP, 771189, A1 & AU, 9528862, A & ZA, 9505892, A & NO, 9700068, A & FI, 9700164, A & NZ, 289117, A & BR, 9508287, A & KR, 97704422, A	1-21
A	WO, 94/04133, A1 (Rhone-Poulenc Rorer Limited), 03 March, 1994 (03.03.94), the whole specification, especially, Claim 1 & JP, 8-500109, A & US, 5908639, A & EP, 654991, A1 & GB, 2269992, A & AU, 9347256, A & ZA, 9305943, A & NZ, 254945, A & DE, 69311556, E	1-21
A	WO, 93/17663, A1 (Fisons PLC), 16 September, 1993 (16.09.93), the whole specification, especially, Claims & JP, 7-504432, A & US, 5607662, A & EP, 630230, A1 & FI, 9404123, A	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December, 2000 (11.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07089

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& NO, 9403241, A & DE, 69306379, E WO, 93/25198, A1 (Teijin Limited), 23 December, 1993 (23.12.93), the whole specification & AU, 9343556, A & US, 5972388, A & EP, 611567, A1 & CA, 2115065, A	1-21
A	GB, 1381872, A (Fisons Ltd.), 29 January, 1975 (29.01.75), the whole specification, especially, Claims & JP, 50-46820, A & CA, 970685, A & DE, 2229981, B & NL, 176743, B	1-21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 9/14, 9/48, 47/26, 47/10, A61J 3/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 9/00-9/72, 47/00-47-48, A61J 3/00-3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), WPI(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-502647, A (アクタ メディカ アクチエンゲゼルシャフト), 10. 3月. 1998 (10. 03. 98), 明細書全体の記載 & WO, 96/02231, A1 & DE, 4425255, A1 & EP, 771189, A1 & AU, 9528862, A & ZA, 9505892, A & NO, 9700068, A & FI, 9700164, A & NZ, 289117, A & BR, 9508287, A & KR, 97704422, A	1-21
A	WO, 94/04133, A1 (Rhone-Poulenc Rorer Limited), 3. 3月. 1994 (03. 03. 94), 明細書全体の記載, 特に, 請求項 1	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& JP, 8-500109, A & US, 5908639, A & EP, 654991, A1 & GB, 2269992, A & AU, 9347256, A & ZA, 9305943, A & NZ, 254945, A & DE, 69311556, E	
	WO, 93/17663, A1 (Fisons PLC), 16. 9月. 1993 (16. 09. 93), 明細書全体の記載, 特に, 特許請求の範囲の記載 & JP, 7-504432, A & US, 5607662, A & EP, 630230, A1 & FI, 9404123, A & NO, 9403241, A & DE, 69306379, E	1-21
	WO, 93/25198, A1 (帝人株式会社), 23. 12月. 1993 (2 3. 12. 93), 明細書全体の記載 & AU, 9343556, A & US, 5972388, A & EP, 611567, A1 & CA, 2115065, A	1-21
A	GB, 1381872, A (Fisons Ltd.), 29. 1月. 1975 (29. 0 1. 75), 明細書全体の記載, 特に, 特許請求の範囲の記載 & JP, 50-46820, A & CA, 970685, A & DE, 2229981, B & NL, 176743, B	1-21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)